



TITLE:

Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Shiokawa, Masahiro

CITATION:

Shiokawa, Masahiro. Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18873>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	塩川 雅広
論文題目	Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis (自己免疫性膵炎患者における悪性腫瘍のリスク)		
(論文内容の要旨)			
<p>自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) は、血清 IgG4 上昇と IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする慢性の膵炎である。近年、AIP と各種悪性腫瘍の合併例が報告されているが、両者の因果関係については不明であった。</p> <p>一般に悪性腫瘍と自己免疫疾患の関係は2つのメカニズムで説明されている。一つ目は、自己免疫疾患の慢性炎症による炎症発癌であり、悪性腫瘍のリスクが自己免疫疾患の罹病期間や活動性に比例して増加することが特徴である。二つ目は、悪性腫瘍が自己免疫疾患を引き起こすParaneoplastic syndrome であり、多発性筋炎・皮膚筋炎が有名である。その特徴として、(i) 自己免疫性疾患の診断から一年以内に癌のリスクが高い、(ii) 癌の合併例と非合併例では臨床像が異なる、(iii) 癌の治療によって自己免疫性疾患の症状が改善するなどがあげられる。</p> <p>本研究では、AIP と悪性腫瘍の関係を明らかにすることを目的とし、多施設共同 retrospective cohort study を行なった。「アジア自己免疫性膵炎診断基準」を満たす108名のAIP患者について、①癌の罹患率、②癌の標準化罹患率（全国の罹患率との比）、③AIP と癌の診断の時間関係、④癌合併AIPの臨床像、⑤癌合併AIPにおける癌治療とAIP再燃との関係について検討した。</p> <p>①108名のAIP患者のなかに、15名18の癌（胃癌 7、肺癌 3、Non-Hodgkin リンパ腫 2、前立腺癌 2、大腸癌 2、胆管癌 1、甲状腺癌 1）を認め、罹患率は13.9%であった。②AIP患者における癌の標準化罹患率(95% CI)は2.7(1.4-3.9)で有意に高値であった。これは、Paraneoplastic syndrome として知られる多発性筋炎、皮膚筋炎における癌の標準化罹患率（1.7-2.2、および 3.7-8.8）と同程度と考えられる。更に、③AIP 診断から一年以内の癌の標準化罹患率(95% CI)は6.1（2.3-9.9）、AIP 診断から1年以降では1.5（0.3-2.8）と、AIP の診断から一年以内に癌のリスクが高かった。これは、筋炎（皮膚筋炎+多発性筋炎）の診断一年以内における癌の標準化罹患率 2.7-7.1 と同程度であった。④癌合併AIPは非合併AIPと比較して、血清 IgG4 値が有意に高いこと、IgG4 関連疾患の一症状である後腹膜線維症が有意に多いことなど、臨床像に差異が認められた。⑤癌合併 AIP において、AIP に対するステロイド治療前に癌を切除した8例のうち、6例において癌組織内に豊富なIgG4陽性細胞浸潤を認めた。これらのIgG4陽性細胞浸潤癌切除後の6例にはAIPの再燃を認めなかったが（0/6）、IgG4陽性細胞浸潤が乏しかった2例からは1例が再燃した（1/2）。癌合併のないAIPの93例中16例における再燃が認められたことと比較し、IgG4陽性細胞浸潤を認めた癌の治療後にはAIPの再燃が少ない可能性が示唆された。</p> <p>本研究により、(i)AIP患者において悪性腫瘍のリスクは高く、特にAIPの診断から一年以内に最もリスクが高いこと、(ii) 癌合併 AIP と非合併 AIP 臨床像が異なること、(iii) IgG4 陽性形質細胞を豊富に認める癌を合併した AIP 症例では、癌の治療後に AIP の再燃が少ないことが明らかとなった。これらの結果は、筋炎と悪性腫瘍の关系到酷似しており、AIPの一部はparaneoplastic syndrome として発症している可能性が考えられた。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis（AIP）は、高 IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の膵炎である。近年、AIP と各種悪性腫瘍の合併例が多数報告されている。一般に悪性腫瘍と自己免疫性疾患の関係は、炎症発癌や paraneoplastic syndrome などが知られているが、AIP と悪性腫瘍との関係は不明である。</p> <p>本研究で申請者は、AIP と悪性腫瘍の合併頻度、およびその因果関係を明らかにすることを目的とし、多施設共同後ろ向きコホート研究を行った。その結果、アジア診断基準を満たす108例のAIP患者において、悪性腫瘍の合併を15例（18病変）に認め、標準化罹患率は2.7（95% CI 1.4-3.9）と有意に高かった。AIP の診断から一年未満では、悪性腫瘍合併の標準化罹患率は 6.1（95% CI 2.3-9.9）とさらに高かった。また、悪性腫瘍の合併を認めたAIP 15例では、非合併AIP 例と比較して血清 IgG4 値が有意に高く、膵外病変として後腹膜線維症の頻度が高かった。また、癌治療成功例では、AIP のステロイド治療後の再燃が1／8例と少なかった。このように、自己免疫性疾患の診断から一年以内に悪性腫瘍のリスクが高いこと、悪性腫瘍合併例と非合併例で臨床像が異なること、また悪性腫瘍の治療によって再燃率が低下することは、paraneoplastic syndrome の特徴であり、AIP の一部は同機序によって発症している可能性が考えられた。</p> <p>以上の研究はAIP と悪性腫瘍の因果関係の解明に貢献し、今後のAIP診療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成27年1月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			